

ДЕВЯТОВА НАДЕЖДА ФЕДОРОВНА

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА
ПРОДУКТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МУКОХЛОРНОЙ
КИСЛОТЫ С СЕРОСОДЕРЖАЩИМИ
НУКЛЕОФИЛАМИ**

02.00.03 - органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание
ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2008

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Казанский государственный университет им. В.И.Ленина" Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор Г.А. Чмутова

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор Е.Н. Климовицкий

доктор химических наук,
профессор Л.Е. Никитина

Ведущая организация:

Казанский государственный
технологический университет

Защита состоится «19» июня 2008 г. в 14.30 ч. на заседании диссертационного Совета Д 212.081.03 по химическим наукам Казанского государственного университета по адресу г. Казань, ул. Кремлевская 18, КГУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И.Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, научная часть.

Автореферат разослан «13» мая 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета
кандидат химических наук

М.А. Казымова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Пятичленные кислородсодержащие гетероциклы и их производные играют важную роль в органической химии как в теоретическом, так и в прикладном аспектах. Их структурные фрагменты входят в состав природных биологически активных веществ, таких как клавацин, пеницилловая кислота, витамин С, а также синтетических лекарственных веществ. Многочисленные исследования показали возможность их широкого использования в различных областях человеческой деятельности, в частности, в медицине, сельском хозяйстве, промышленности.

Важнейшим фактором, стимулирующим развитие химии производных 2(5*H*)-фуранонов, является высокий химический потенциал, позволяющий получать на их основе разнообразные по структуре вещества, в том числе и новые гетероциклические соединения.

Одним из наиболее доступных и реакционноспособных представителей класса 2(5*H*)-фуранонов является мукохлорная кислота (3,4-дихлор-5-гидрокси-2(5*H*)-фуранон). Внимание к мукохлорной кислоте с позиций теоретической и экспериментальной органической химии определяется ее структурными особенностями (кольчато-цепная таутомерия) и наличием целого ряда различных реакционных центров. Это позволяет использовать мукохлорную кислоту и ее производные в качестве эффективного строительного блока в синтезе самых различных продуктов, обладающих практически полезными свойствами.

Ранее была детально изучена реакционная способность 2(5*H*)-фуранонов по отношению к *N*-, *C*-, *O*- и *P*-нуклеофилам. Взаимодействие мукохлорной кислоты с серосодержащими моно- и бинуклеофильными реагентами систематически не изучалось. Настоящая работа является развитием исследований в области химии мукохлорной кислоты, и создает перспективу для синтеза новых серосодержащих гетероциклических систем.

Целью настоящей работы явился поиск путей селективного введения серосодержащих заместителей в различные положения фуранонового цикла, разработка подходов к синтезу новых гетероциклических соединений на базе 2(5*H*)-фуранона из мукохлорной кислоты и серосодержащих моно- и бинуклеофильных реагентов, изучение процессов окисления синтезированных тиопроизводных мукохлорной кислоты химическими и электрохимическими методами.

Научная новизна и практическая значимость. В работе подробно изучены реакции мукохлорной кислоты и ее производных с тиофенолами, меркаптоуксусной кислотой и бинуклеофильными реагентами – 2-меркаптоэтанолом и этан-1,2-дитиолом. Показано, что варьирование условий проведения эксперимента позволяет селективно вводить серосодержащие заместители в 3,4 или 5 положения лактонного цикла. Впервые осуществлено селективное введение серосодержащих заместителей в 3-е положение

фуранонового цикла в реакциях мукохлорной кислоты с *n*-тиокрезолом и меркаптоукусной кислотой.

Различными квантово-химическими методами впервые охарактеризована электронная структура мукохлорной кислоты, ее «псевдоэфиров» и полученных тиопроизводных, а также ряда интермедиатов в проведенных химических реакциях.

Предложены подходы к синтезу серосодержащих моно- и бициклических соединений, а также «мостиковых» структур на базе 2(5*H*)-фуранона, представляющих интерес в качестве синтонов для получения веществ с практически полезными свойствами. Анализ компьютерных прогнозов биологической активности в рамках программы PASS показал, что ряд синтезированных продуктов перспективен в качестве использования их как соединений с возможными противовирусными, дерматологическими, противоартритными, акарицидными, противоглистными, антиишемическими и психотропными свойствами.

Синтезировано и охарактеризовано спектральными методами 48 новых соединений – тио-, сульфонил- и сульфинилпроизводных фуранонового ряда.

На защиту выносятся:

- условия селективного синтеза тиоэфиров мукохлорной кислоты с различными серосодержащими заместителями в разных положениях лактонного цикла;
- образование продуктов разного структурного типа (мостиковых, конденсированных бициклических, дизамещенных моноциклических) в реакциях мукохлорной кислоты с серосодержащими бинуклеофилами – 2-меркаптоэтанолом и этан-1,2-дитиолом;
- установление тонкой структуры продуктов реакций на основании комплексного исследования синтезированных соединений методами масс-, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, РСА и квантово-химических расчетов;
- результаты изучения процессов окисления полученных тиопроизводных мукохлорной кислоты химическими и электрохимическими (циклическая вольтамперометрия) методами.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на II, III, V, VI, VII научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2001, 2003, 2005, 2006, 2007); IV научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Республики Татарстан (Казань, 2001); итоговых конференциях Республиканского конкурса научных работ среди студентов и аспирантов на соискание премии им. Н.И. Лобачевского (Казань, 2002, 2004, 2007); V Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002); 4-ом Международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (Санкт-Петербург, 2002); 3-ей Молодежной школе-

конференции по органической химии «Органический синтез в новом веке» (Санкт-Петербург, 2002); Республиканской школе студентов и аспирантов «Жить в XXI веке» (Казань, 2002); IV Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2003); X Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2004); VIII Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005); Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста (Москва, 2005); Международной конференции «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006); Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии», посвященной 100-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова (Новосибирск, 2007); XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007); X Научной конференции по органической химии (Уфа, 2007).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы тезисы 17 докладов в материалах международных, российских и региональных конференций, 1 статья в международном журнале, 2 статьи в сборниках научных трудов; две статьи находятся в печати.

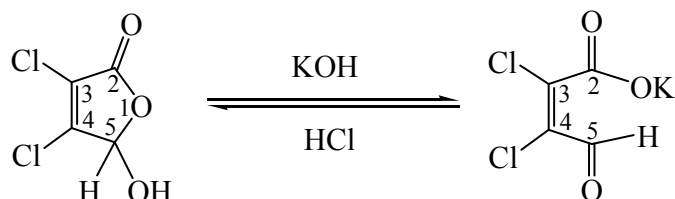
Объем и структура работы. Работа оформлена на 175 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц, 24 схемы и 26 рисунков. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, выводов, списка цитируемой литературы из 177 наименований и Приложения.

В первой главе приведен обзор литературных данных по реакционной способности мукохлорной кислоты и ее производных. Вторая глава представляет результаты исследования реакционной способности мукохлорной кислоты, ее эфиров и тиоэфиров по отношению к серосодержащим моно- и бинуклеофильным реагентам в различных условиях. В третьей главе охарактеризованы процессы окисления синтезированных тиопроизводных 2(5*H*)-фуранона химическими и электрохимическими методами. Экспериментальная часть, включающая описание проведенных синтезов, спектральных, электрохимических и квантово-химических исследований, приведена в четвертой главе диссертации.

Автор участвовал в выполнении госбюджетной НИР «Экспериментальный и теоретический поиск хемо-, регио- и стереоселективных реакций селенинирования (тиилирования) пяти- и шестичленных *N*-и *O*-содержащих гетероциклов» (№ темы 01.200.120195, 2001-2005 гг) при финансовой поддержке совместного гранта американского фонда CRDF и Министерства образования и науки РФ (программа «Фундаментальные исследования и высшее образование», НОЦ КГУ 007, № У2-С-07-17).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ литературных данных показал, что мукохлорная кислота (МХК) и ее производные являются полифункциональными высоко реакционно-способными соединениями, представляющими собой перспективные синтоны для синтеза новых соединений, содержащих различные функциональные группы. Подобная полифункциональность обусловлена наличием в МХК целого ряда различных реакционных центров и ее способностью к кольчато-цепной таутомерии:



Наибольшее количество публикаций посвящено реакциям МХК с *N*-, *O*-, *P*-, *C*- нуклеофилами. Направление процессов с нуклеофильными агентами часто определяется условиями, в которых эти реакции проводятся (растворитель, температура, pH среды, соотношение реагентов, присутствие катализаторов, длительность проведения синтеза). В зависимости от условий нуклеофильное замещение может проходить у разных атомов углерода лактонного кольца (C^3 , C^4 , C^5) и, кроме того, сопровождаться его раскрытием. Использование в качестве реагентов бинуклеофильных молекул и подбор соответствующих условий реакций значительно расширяют синтетические возможности МХК и позволяют получать новые интересные классы соединений.

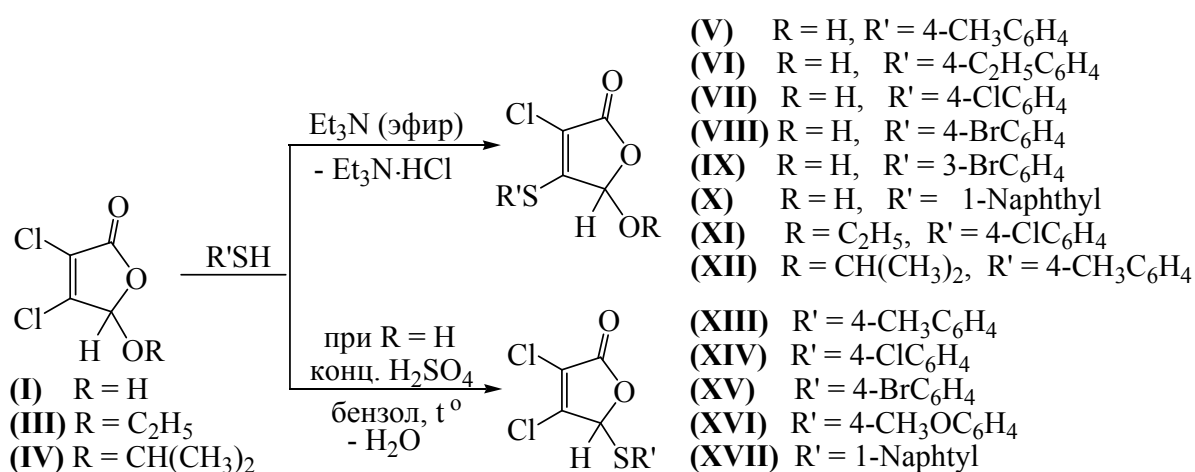
Реакционная способность 2(5*H*)-фуранонов по отношению к серосодержащим нуклеофилам систематически не изучена. В отдельных публикациях, посвященных реакциям МХК с некоторыми арил- и алкилтиолами, описаны продукты замещения атома хлора у ненасыщенного атома углерода C^4 и гидроксильной группы у атома C^5 .

Целью диссертационной работы являлось экспериментальное и теоретическое изучение реакционной способности МХК и ее производных по отношению к тиолам и их функциональным производным. При этом особый интерес представляло выявление условий селективного введения серосодержащих заместителей в различные положения фуранонового цикла путем поиска и варьирования условий проведения реакций (присутствие веществ основного и кислотного характера, растворитель, соотношение реагентов и др.).

Одной из самостоятельных задач диссертационной работы являлось изучение свойств синтезированных новых тиопроизводных МХК, а именно изучение процессов их окисления химическими и электрохимическими методами, выявление основных закономерностей в окислении региоизомерных тиоэфиров МХК.

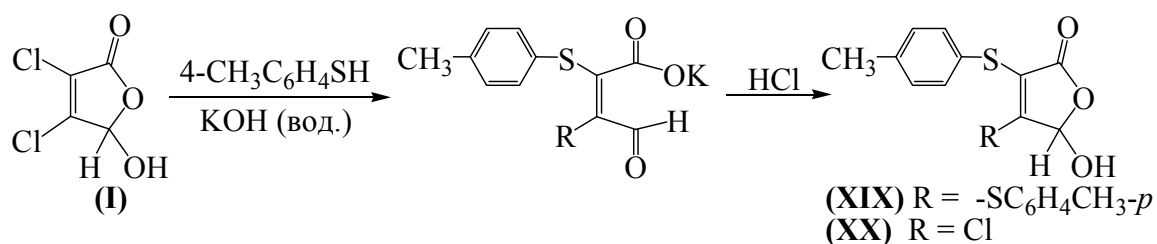
РЕАКЦИИ МУКОХЛОРНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ С СЕРОСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ

Для выявления условий селективного введения арилтиозаместителей в конкретные положения лактонного цикла в первую очередь было проведено систематическое изучение реакций МХК и ее производных с ароматическими тиолами в различных условиях эксперимента. В присутствии триэтиламина МХК (I) и ее 5-алкоксипроизводные (III) и (IV) образуют с арилтиолами продукты замещения атома хлора в положении 4 лактонного цикла (V) – (XII). В кислой среде, при кипячении в бензоле в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты из МХК (I) и тиофенолов образуются 5-тиозамещенные 2(5H)-фураноны (XIII) – (XVII).

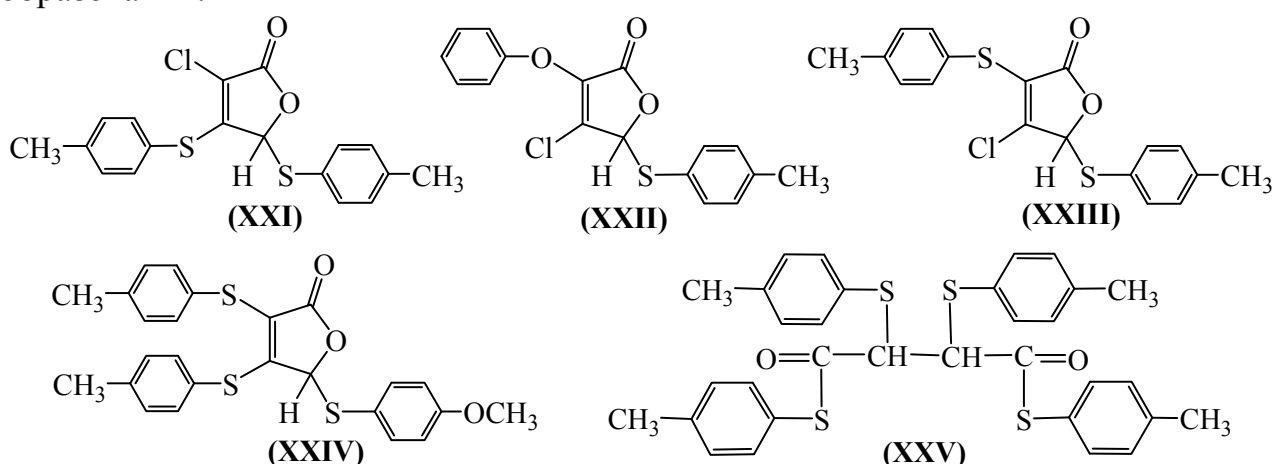


Таким образом, в основной и кислой средах атака нуклеофила идет по разным центрам; различия в регионаправленности связаны, безусловно, с различными механизмами реакций. Мы полагаем, что в присутствии триэтиламина замещение атома галогена у атома углерода С⁴ протекает по общепринятой схеме нуклеофильного винильного замещения. В условиях же кислотного катализа возросшая электрофильность атома С⁵ в протонированной форме МХК направляет атаку RSH на атом С⁵ лактонного цикла, за этим следует отщепление молекулы воды и протона с образованием 5-тиозамещенных производных МХК.

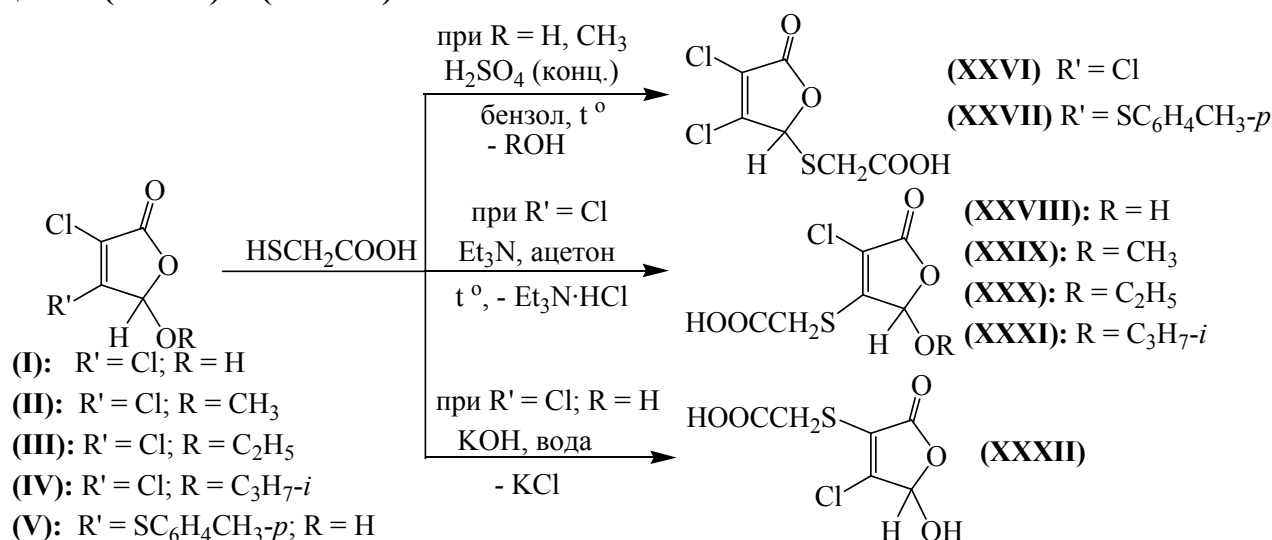
При проведении реакции в водном растворе едкого кали при соотношении реагентов - водный раствор щелочи : *n*-тиокрезол : МХК – 4:3:1, с последующим подкислением реакционной смеси, в качестве единственного продукта реакции нами был выделен продукт 3,4-дизамещения (XIX). Продукт селективного введения арилтиогруппы в 3 положение лактонного цикла (XX) в качестве единственного был выделен нами при проведении реакции с соотношением реагентов 1:1:2.



В условиях кислотного катализа были получены продукты дизаменения разного типа – **(XXI)**, **(XXII)** и **(XXIII)** из описанных выше соединений **(V)**, **(XVIII)** и **(XX)** и *n*-тиокрезола. Аналогично был синтезирован замещенный в трех положениях фуранон **(XXIV)**, содержащий три атома серы. При попытке получить продукт 4,5-дизаменения **(XXI)** из соединения **(XIII)** и *n*-тиокрезола в условиях основного катализа (триэтиламин как основание) нами неожиданно был получен ациклический продукт **(XXV)**, предложена возможная схема его образования.

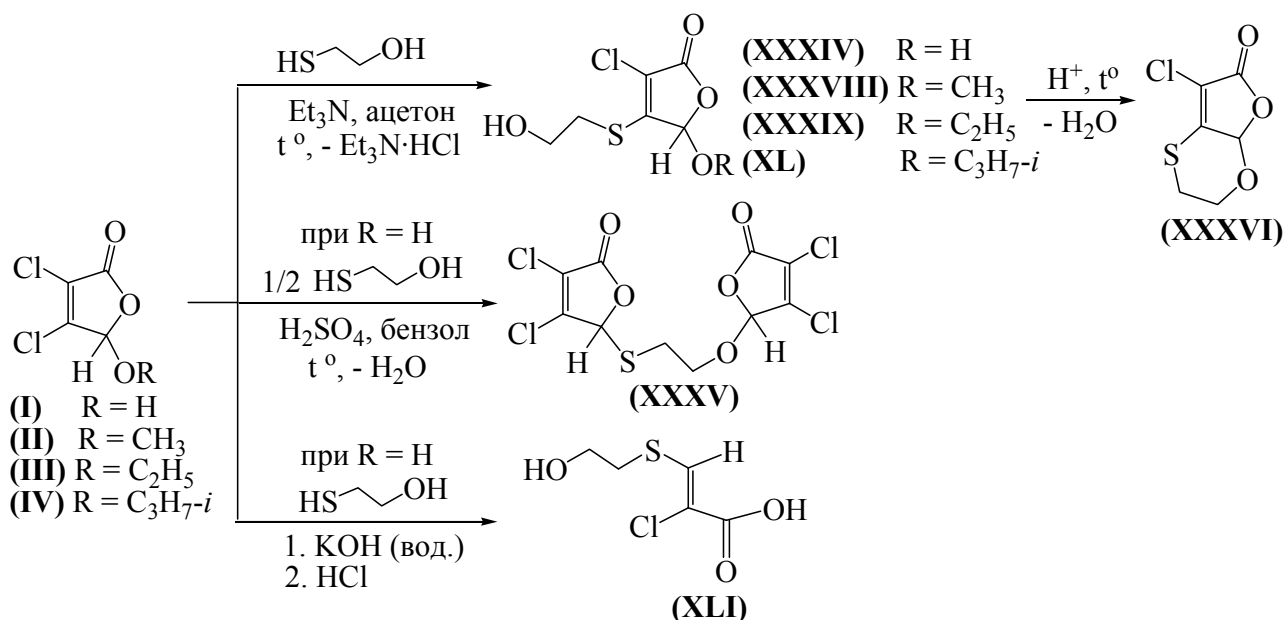


Изучение реакционной способности МХК и ее алкокси- и арилтиопроизводных по отношению к 2-меркаптоуксусной кислоте в различных условиях привело к аналогичным результатам. При варьировании условий проведения реакций (кислотный и основной катализ) нам удалось целенаправленно получить различные тиопроизводные МХК, содержащие фрагмент 2-меркаптоуксусной кислоты в разных положениях фуранонового цикла **(XXVI)** – **(XXXII)**.



С целью дальнейшего использования «строительного» потенциала МХК и ее производных в синтезе сернистых гетероциклов проведено изучение реакций с серосодержащими бинуклеофилами - 2-меркаптоэтанолом и этан-1,2-дитиолом.

При взаимодействии МХК с 2-меркаптоэтанолом в соотношении 2:1 в кислой среде был выделен продукт (XXXV) с $-O-CH_2-CH_2-S-$ цепочкой, соединяющей два остатка 2(5*H*)-фуранона. В условиях основного катализа взаимодействие МХК (I) и ее эфиров (II) – (IV) с 2-меркаптоэтанолом приводит к образованию продуктов замещения атома хлора у атома углерода C^4 со свободной гидроксильной группой в боковой цепи; в кислой среде они превращаются в бициклический продукт (XXXVI). Соединение (XXXVI) является первым представителем нового типа серосодержащих конденсированных бициклических систем – 2,3-дигидрофуру[2,3-*b*][1,4]оксатиин-6(4*aH*)-онов.

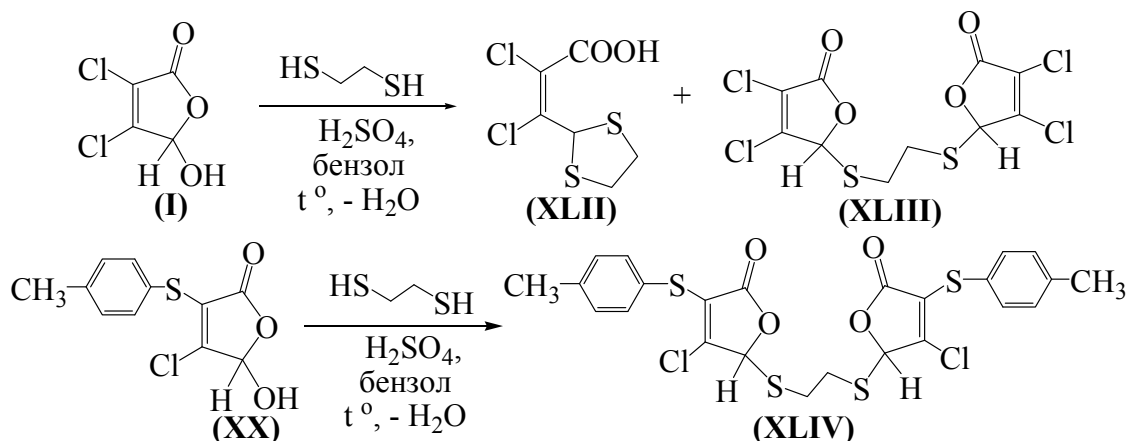


В реакции МХК с 2-меркаптоэтанолом в водном растворе едкого кали образуется продукт (XLI), не содержащий фуранонового цикла. Предложен возможный механизм его образования, включающий стадии превращения по Канницаро и декарбоксилирования.

Как и ожидалось, в реакциях с 2(5*H*)-фуранонами большую нуклеофильную активность демонстрирует SH -группа бинуклеофила, и при эквимольном соотношении реагентов образуются продукты со свободной гидроксильной группой в боковой цепи.

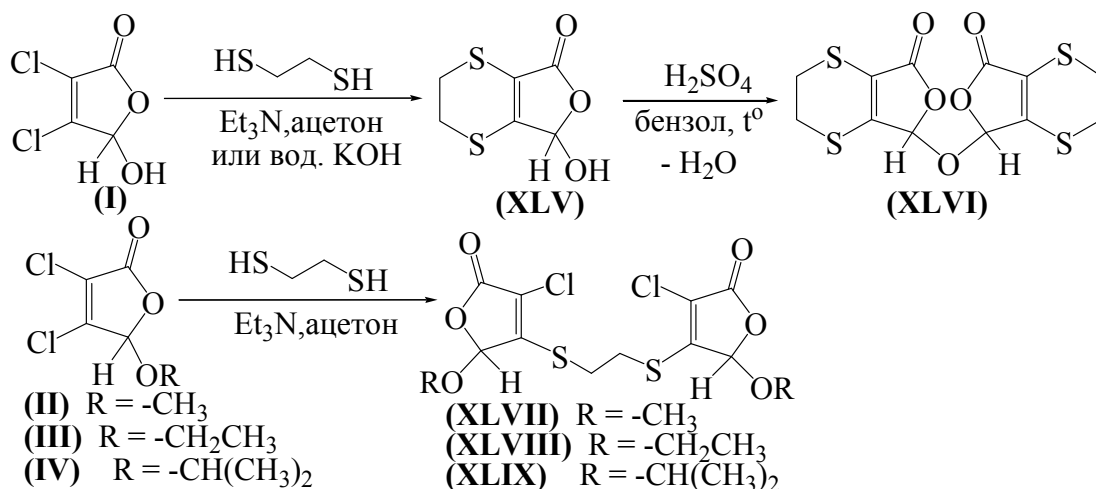
Реакции МХК, ее эфиров (II)-(IV), тиоэфира (XX) с этан-1,2-дитиолом в условиях кислотного и основного катализа позволили получить новые интересные продукты на базе 2(5*H*)-фуранонового цикла. Так, в реакции МХК с этан-1,2-дитиолом в кислой среде, как и в случае тиофенолов, происходит замещение гидроксильной группы у атома углерода C^5 . Однако в этом случае

нами выделены два продукта: *бис*-тиоэфир (**XLIII**) и производное акриловой кислоты (**XLII**).



Следует отметить, что в реакции 3-*n*-толилтиопроизводного (**XX**) с этан-1,2-дитиолом в кислой среде образуется только один продукт – *бис*-тиоэфир (**XLIV**), что свидетельствует о более низкой реакционной способности серосодержащих производных по сравнению с самой МХК.

При проведении реакции МХК с этан-1,2-дитиолом в присутствии основания (триэтиламин или едкий кали) нами выделен единственный органический продукт – новое бициклическое соединение (**XLV**), которое при кипячении в бензоле в кислой среде подвергается межмолекулярной дегидратации с образованием ангидрида (**XLVI**).



Интересные результаты получены при изучении реакций этан-1,2-дитиола с 5-алкоксипроизводными МХК (**II**) – (**IV**). Если сама МХК в реакции с этан-1,2-дитиолом в присутствии триэтиламина дает бицикл (**XLV**), то ее эфиры в аналогичных условиях реагируют с образованием двух диастереомеров *бис*-тиоэфиров (**XLVII**), (**XLVIII**), (**XLIX**) «мостикового» строения в соотношении 1:1. Методом дробной перекристаллизации для всех *бис*-тиоэфиров нам удалось выделить чистые *мезо*-формы и изучить их

кристаллическую структуру методом РСА, а в случае соединения (XLVII) нами также был индивидуализирован *dl*-диастереомер.

Методом РСА было установлено, что для *мезо*-формы *бис*-тиоэфира (XLVII) в отличие от всех других изученных структур характерна интересная упаковка молекул в кристалле. А именно, данный диастереомер образует клатрат с тетрахлорметаном в соотношении 3:1. Молекулы *бис*-тиоэфира образуют ассоциат за счет С-Н...О водородных связей, молекулы «гостя» – тетрахлорметана расположены в полости этого ассоциата (Рис.1).

Реакции эфиров МХК (II)-(IV) с этан-1,2-дитиолом в присутствии триэтиламина проводили при разном соотношении реагентов. При использовании соотношения эфир МХК : этан-1,2-дитиол : триэтиламин 2:1:2 единственными продуктами реакции оказались *бис*-тиоэфиры (XLVII)-(XLIX). Они же были выделены и в реакциях эфиров (III) и (IV) с этан-1,2-дитиолом при соотношении реагентов 1:1. В реакции же метилового эфира МХК с этан-1,2-дитиолом с использованием эквимольного соотношения реагентов были выделены два продукта. Один из них – вышеупомянутый *бис*-тиоэфир (XLVII), второй продукт (L), согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии и РСА, имеет спиро-бициклическое строение.

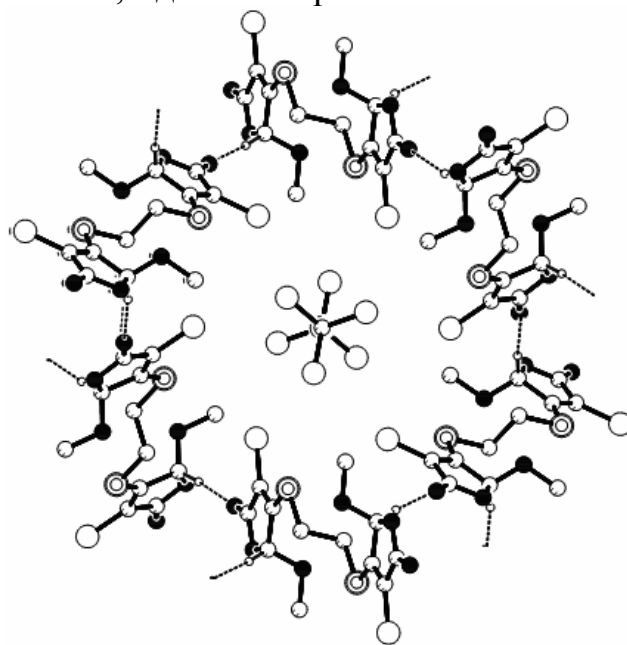
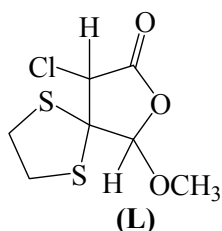


Рис. 1. Гексамерный ассоциат молекул соединения (XLVII), образованный за счет С-Н...О взаимодействий. Атомы водорода, не участвующие в образовании водородной связи, не показаны

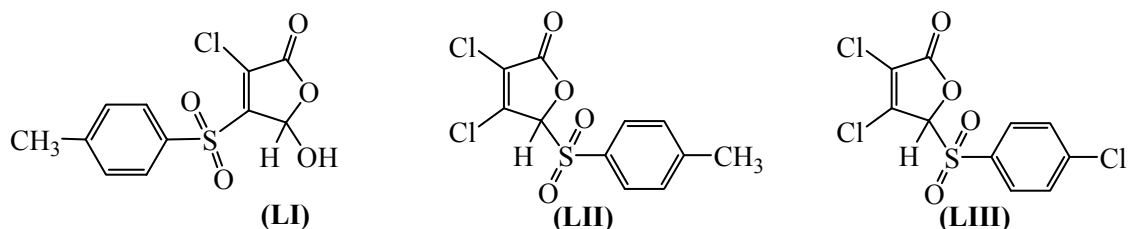
Полученные экспериментальные данные разумно объясняются результатами квантово-химических расчетов структуры МХК и ее производных различными методами: полуэмпирическим методом PM3 и «гибридными» методами теории функционала плотности в рамках программ Priroda и Gaussian'98 (базис B3LYP/6-31G(d,p)). Анализ рассчитанных характеристик электронной структуры показал, что эффективные заряды на атомах C^3 и C^4 МХК и ее «псевдоэфиров» малы, причем на атомах C^4 всегда несколько более положительны. За электрофильную активность главным образом ответственна низко расположенная НСМО (в МХК $\varepsilon_{\text{HOMO}} = -2.03$ эВ, B3LYP/6-31G(d,p)), имеющая π -симметрию. p_z -Орбитали атомов C^4 принимают в ее формировании большее участие, чем орбитали атомов C^3 (по данным метода B3LYP/6-

31G(d,p), $\Sigma C_{P_2(C^4)}^2$ 0.3816; $\Sigma C_{P_2(C^3)}^2$ 0.2353), что объясняет большую выгодность атаки нуклеофила по четвертому положению фуранонового цикла, нежели по третьему. Замена гидроксильной группы в молекуле МХК (**I**) на алкокси-группу (метилловый, этиловый и изопропиловый эфиры (**II**) – (**IV**)) повышает энергию НВМО и, следовательно, понижает реакционную способность «псевдоэфиров» по сравнению с МХК. Учет сольватационных эффектов, осуществленный в рамках теории самосогласованного реакционного поля с применением метода поляризуемого континуума Томаси, не привел к принципиальным изменениям в электронной структуре изученных соединений.

РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ ТИОПРОИЗВОДНЫХ МУКОХЛОРИННОЙ КИСЛОТЫ

Одной из задач настоящего исследования являлось изучение процессов окисления полученных тиопроизводных мукохлорной кислоты с целью введения в химически и биологически активные гетероциклы сульфоксидной и сульфонной групп в качестве заместителей, которые могут придать молекулам новые интересные свойства, в том числе и практически полезные.

В первую очередь нами было проведено окисление некоторых тиопроизводных МХК до сульфонов. При длительном выдерживании арилтиоэфиров МХК (**V**), (**XIII**) и (**XIV**) с избытком перекиси водорода в ледяной уксусной кислоте, являющейся наиболее доступным и эффективным окислителем, при комнатной температуре образуются продукты (**LI**) – (**LIII**).



Кристаллическая структура двух соединений охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа. Так, 4-*n*-толисульфонил-2(5*H*)-фуранон (**LI**) в исследованном кристалле представлен одним энантиомером, что, по-видимому, указывает на факт конгломератной кристаллизации этого соединения. Молекулы сульфона (**LI**) в кристалле образуют стопки за счет классических межмолекулярных водородных связей (Рис.2а). В кристалле сульфона (**LII**) реализуются водородные связи другого типа - с участием сульфонных атомов кислорода и фенильных атомов водорода, посредством которых молекулы соединения (**LII**) связаны в бесконечные параллельные цепочки (Рис. 2б).

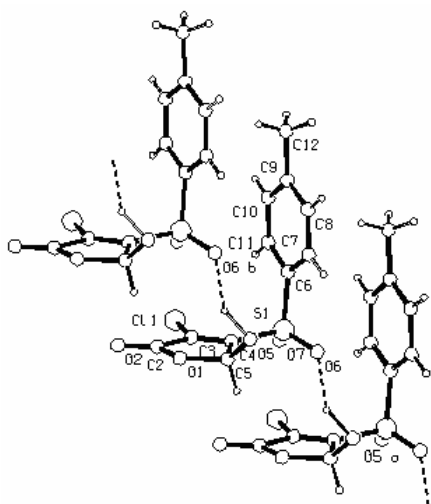


Рис. 2а Стопка водородно связанных молекул сульфона (LI)

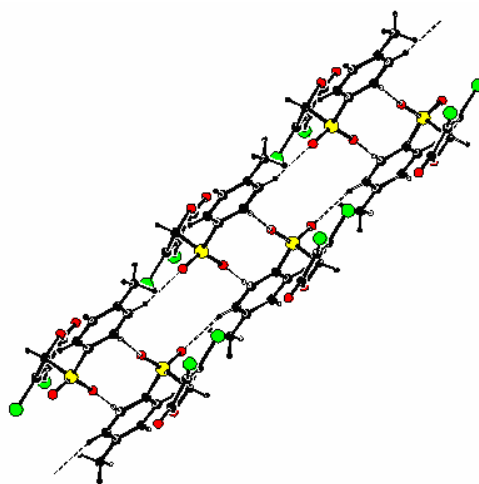
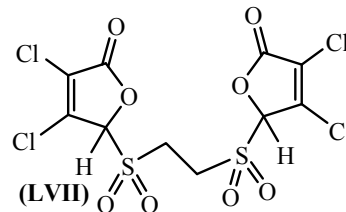
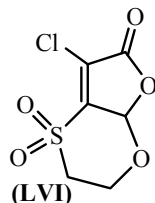
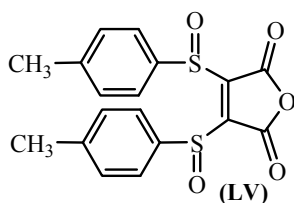
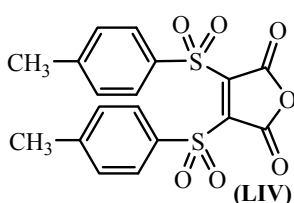


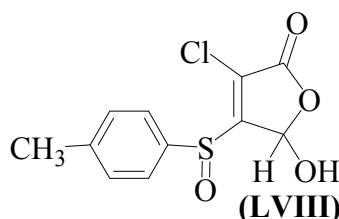
Рис. 2б Кристаллическая структура сульфона (LI)

Окисление 5-гидрокси-3,4-ди(*n*-толилтио)-2(5*H*)-фуранона (XIX) избытком перекиси водорода в тех же условиях приводит к образованию тиозамещенных ангидридов малеиновой кислоты (LIV) и (LV). При использовании соотношения реагентов 1:5 и 1:7 образуется смесь двух продуктов – симметричных сульфона (LIV) и сульфоксида (LV). При проведении реакции с двадцатикратным избытком окислителя образуется только продукт полного окисления - 3,4-ди[(*n*-толил)сульфонил]фуран-2,5-дион (LIV).



Из алифатических тиопроизводных мукохлорной кислоты – бициклического соединения (XXXV) и бис-тиоэфира (XXXXIII) – в тех же условиях были получены соответствующие сульфоны (LVI) и (LVII).

Далее мы предприняли попытку окисления тиоэфиров МХК до сульфоксидов. Применение эквимольного количества перекиси водорода приводит к переокислению тиоэфиров (V) и (XIII) и образованию трудноразделимых смесей сульфона и сульфоксида. При окислении сульфида (V) более мягким окислителем – *m*-хлорнадбензойной кислотой в диэтиловом эфире при -12°C – в качестве единственного продукта образуется сульфоксид (LVIII).



Интересно отметить, что по данным метода РСА сульфоксид (LVIII) представлен в кристалле двумя независимыми молекулами А и В, составляющими энантиомерную пару, то есть у молекул А и В противоположная конфигурация обоих хиральных центров (атома углерода C⁵ и атома серы). Антиподные молекулы сульфоксида попарно образуют centrosymmetricheskie водородно-связанные димеры (Рис. 3).

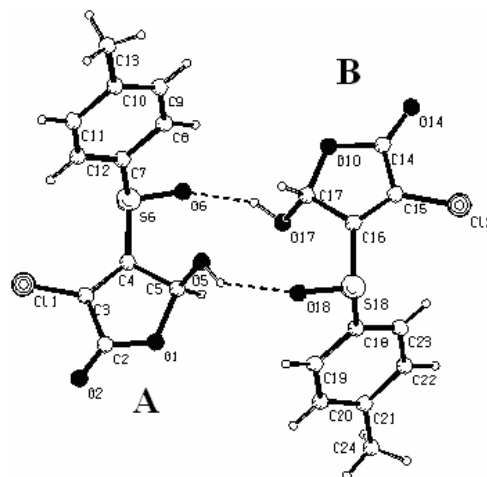


Рис. 3. Кристаллографически независимые молекулы А и В сульфоксида (LVIII)

Наряду с химическим окислением полученных тиоэфиров, мы изучили также процессы их электрохимического окисления. При этом мы преследовали цели выявить влияние природы тиосодержащей группы и ее положения в кольце, условий эксперимента (потенциала электрода, фонового электролита, концентрации тиоэфира, добавление нуклеофильных реагентов) на направление и легкость процессов окисления. Отдельной задачей являлся поиск путей селективного окисления различных арилтиоэфиров МХК до соответствующих сульфоксидов.

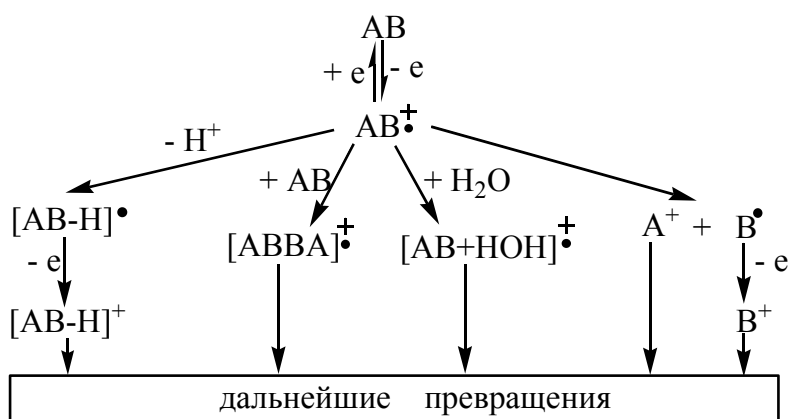
Методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) показано, что МХК и ее псевдоэфиры в среде MeCN / 0.1 М Bu₄NBF₄ в доступной области потенциалов не окисляются. В случае же всех тиопроизводных были зафиксированы четкие пики окисления (от одного до пяти, Табл. 1), которые обязаны своим происхождением реакциям с участием серосодержащих заместителей. Все пики, по данным метода ЦВА, являются необратимыми, гетероциклический фрагмент выполняет функцию электроноакцепторного заместителя. В большинстве случаев процессы, протекающие при потенциалах первого пика, являются сложными, о чем свидетельствуют токи пиков, близкие к таковым для двухэлектронного окисления.

Из данных таблицы 1 следует, что легкость окисления зависит от природы тиогруппы и ее положения в гетероцикле. Арилтиопроизводные МХК, содержащие арилтиогруппу в положении 5 лактонного цикла, окисляются несколько труднее соответствующих 3- и 4-арилтиопроизводных. Наиболее низкий потенциал окисления проявляется для 3-замещенного 2(5*H*)-фуранона. Хотя величины первых потенциалов окисления не могут считаться количественными характеристиками процесса чисто одноэлектронного переноса, просматривается качественное соответствие между ними и уровнями энергии ВЗМО арилтиопроизводных, рассчитанными методом DFT (Табл.1).

Таблица 1. Электронные характеристики структуры и потенциалы окисления арилтиопроизводных МХК

Структура	№ соед.	E_p^{ox}, B (отн. Fe/Fe^+)	$\varepsilon_{B3MO}, эВ$	
			Природа, 3z	B3LYP/6-31G(d,p)
	(XX)	+1.40 +1.60 +1.80 +1.96 +2.18	-5.59	-6.47
	(V)	+1.56 +1.99	-5.95	-6.58
	(VII)	+1.71 +2.12	-6.16	-
	(VIII)	+1.68 +2.08	-5.95	-
	(XIII)	+1.56 +2.05	-6.07	-6.65
	(XIV)	+1.70 +2.09	-6.20	-
	(XV)	+1.77 +2.10	-6.16	-
	(XIX)	+1.20 +1.34 +1.48 +1.72 +1.99	-5.16	-

Окисление тиоэфиров МХК протекает через стадию образования катион-радикалов, на что указывает величина разности потенциалов пика и полупика $E_p - E_{p/2} \approx 60$ мВ. Катион-радикалы, однако, неустойчивы и быстро вступают в последующие химические и/или электрохимические реакции (депротонирования, фрагментации с разрывом связи C-S, димеризации, взаимодействия с нуклеофилами). Реализация тех или иных направлений в общем случае определяется природой окисляемого вещества, соотношением концентраций вещества и нуклеофилов и констант скоростей этих реакций.



Чтобы разобраться в природе процессов при первом и последующих потенциалах окисления, нами

- изучено влияние условий (концентраций тиоэфира и воды) на электрохимические характеристики пиков окисления некоторых сульфидов;
- проведено вольтамперометрическое исследование одного из сульфоксидов (LVIII), полученных при химическом окислении;
- осуществлено препаративное окисление отдельных представителей 3-, 4-, и 5-моноарилтио- и диарилдитиопроизводных изученной серии соединений (соединения (XX), (V), (XIII), (XIX)).
- проведено квантово-химическое моделирование отдельных стадий процесса на основе анализа строения и устойчивости реагентов, продуктов и возможных интермедиатов.

С увеличением концентрации вещества на порядок (от $1 \cdot 10^{-3}$ до $1 \cdot 10^{-2}$ М) для всех соединений пропорционально возрастает ток пика, но ни в одном случае не происходит изменения потенциала первого пика окисления, следовательно в данных конкретных условиях процессы гомосочетания в заметной степени не протекают. А независимость потенциала первого пика окисления арилтиосульфидов (XX), (V), (VII), (XIII) и (XIV) от концентрации воды, которую варьировали в интервале 0.05-0.5 М, свидетельствует об отсутствии прямого взаимодействия катион-радикалов этих соединений с водой. Следовательно, образующиеся на первой стадии катион-радикалы подвергаются другим необратимым превращениям, каковыми могут быть депротонирование и фрагментация.

Установлено, что на направление процессов окисления большое влияние оказывает положение серосодержащих заместителей в фураноновом кольце. Так, для 4-арилтио-2(5H)-фуранонов (V) – (VII) наблюдаются два пика окисления, потенциал последнего соответствует потенциалу окисления сульфоксида (Рис. 4а,б). Следовательно, в условиях вольтамперометрии основным направлением превращения катион-радикала сульфида (V) при потенциале первого пика является взаимодействие с водой с последующим образованием сульфоксида (LVIII). Этот факт подтвержден также результатом препаративного электрохимического окисления соединения (V).

Результаты анализа ЦВА-кривых с арилтиогруппой в положении 3 (**XX**), (**XIX**) (Рис. 4в) свидетельствуют о том, что процесс окисления этих соединений является более сложным. Так, на ЦВА-кривой соединения (**XX**) присутствует несколько пиков окисления. Один из них соответствует окислению сульфоксида, который, однако, не является доминирующим продуктом в данном случае.

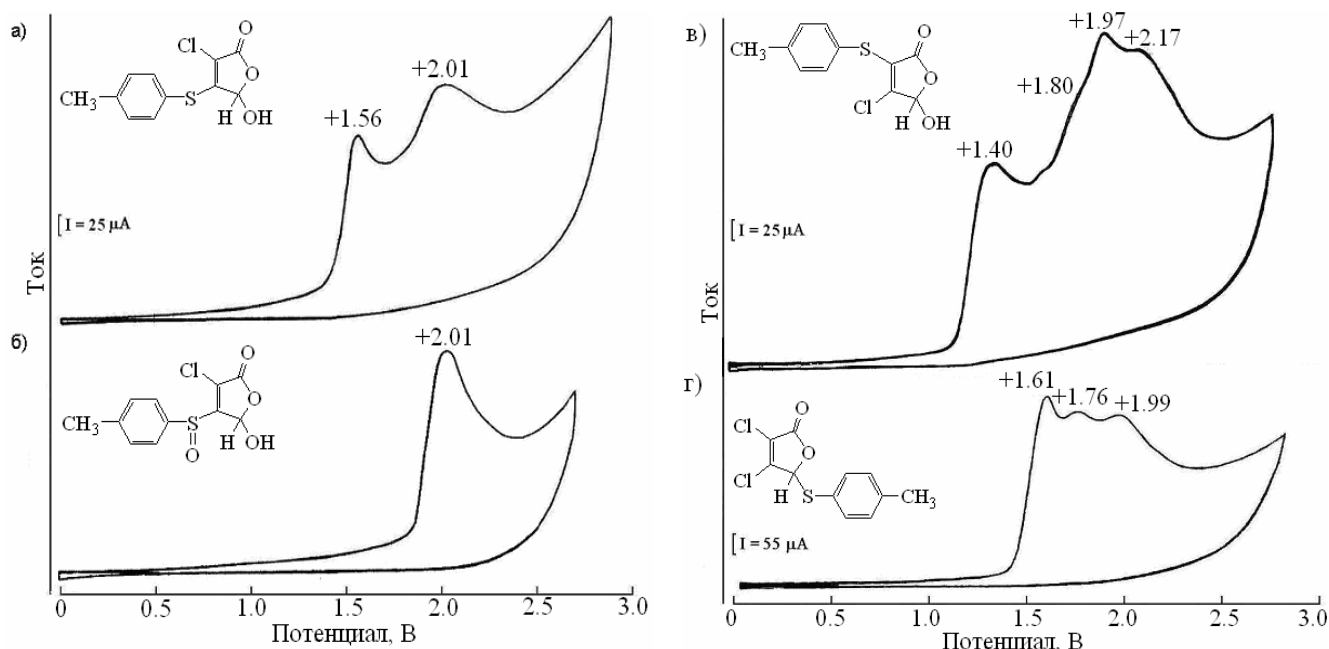
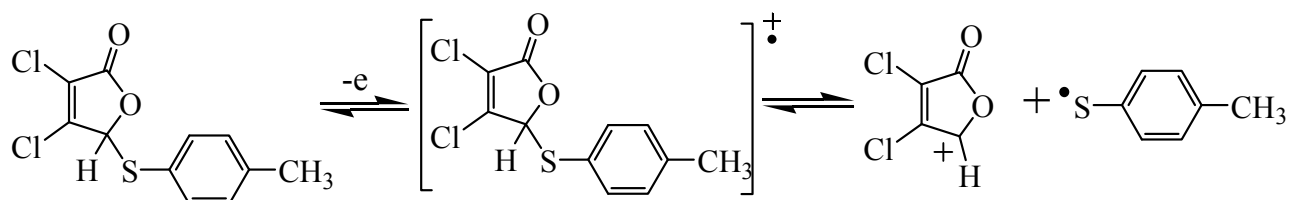


Рис. 4. ЦВА-кривые окисления тиоэфира (**V**) (а), $C = 2 \cdot 10^{-3} M$, сульфоксида (**LVIII**) (б), $C = 2 \cdot 10^{-3} M$, тиоэфиров (**XX**) (в), $C = 2 \cdot 10^{-3} M$, и (**XIII**) (г), $C = 5 \cdot 10^{-3} M$, (MeCN/0.1M Bu₄NBF₄, стеклоуглеродный электрод)

В случае производных с арилтиогруппой в положении 5 гетероцикла (**XIII**), (**XIV**), (**XV**) лишь первый пик окисления является интенсивным, последующие пики малоинтенсивны. По-видимому, при окислении в условиях вольтамперометрии в ацетонитриле сульфоксид в заметных количествах не образуется. Можно предположить, что доминирующим направлением превращения катион-радикалов в данном случае является фрагментация с образованием гетероциклического фрагмента как катиона и арилтиорадикала.



О вероятности такого направления процесса окисления свидетельствуют результаты квантово-химических расчетов структуры катион-радикалов арилтиопроизводных МХК. В катион-радикалах 5-арилтиопроизводных наблюдается сильное растяжение связи C⁵-S по сравнению с нейтральными

молекулами, а в катион-радикалах 3- и 4-арилтиопроизводных МХК связи $C^{MXK}-S$, наоборот, несколько короче, чем в нейтральных молекулах (Табл. 2). Этот факт, в совокупности с анализом распределения электронной плотности в катион-радикалах, свидетельствует о выгодности фрагментации по связи S-C с образованием именно тиоарильного радикала и катиона МХК. В результате последующих реакций с водой образуются МХК, выделенная при препаративном электролизе, и арилсульфоновые кислоты.

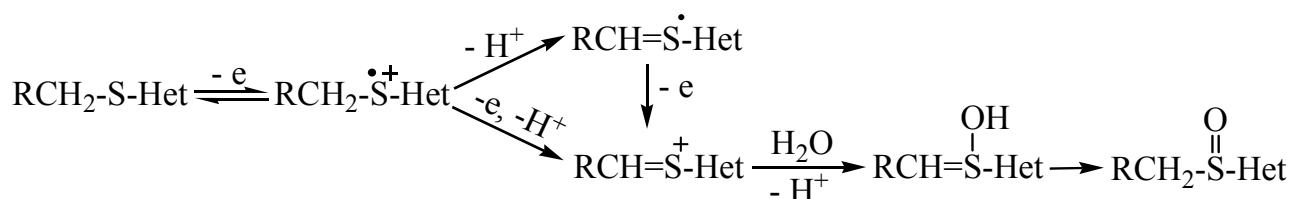
Таблица 2. Длины связей $S-C^{MXK}$ в нейтральных молекулах и катион-радикалах арилтиопроизводных мукохлорной кислоты (Priroda, базис 3z)

№ соединения	$d(S-C^{MXK}), \text{Å}$	
	Нейтральная молекула	Катион-радикал
(XX)	1.751	1.746
(V)	1.747	1.742
(XIII)	1.846	1.892
(XIV)	1.847	1.890

В то же время нельзя полностью исключить и процесса отщепления протона от атома C^5 с образованием S-центрированного радикала, который при отрыве второго электрона может перейти в соответствующий катион и далее – при гидратации и депротонировании – дать желаемый сульфоксид.

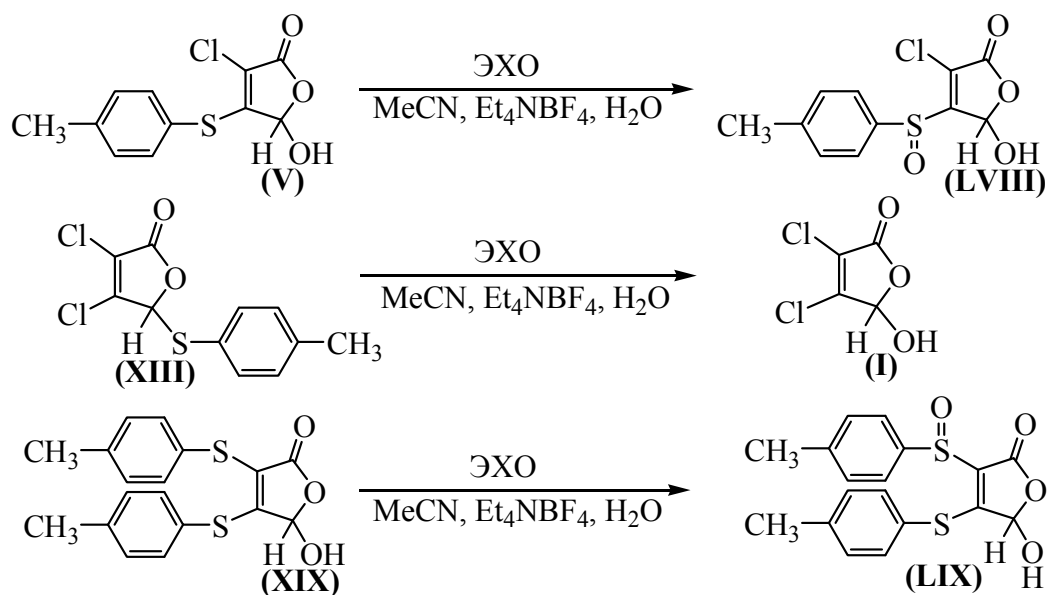
В серии алифатических тиопроизводных МХК, за некоторым исключением, наблюдаются принципиально те же закономерности влияния положения и природы тиозаместителей на потенциал первого пика окисления, связанного с образованием катион-радикала, что и в серии арилтиопроизводных.

4-Замещенные алифатические тиопроизводные 2(5H)-фуранона **(XXVIII)**, **(XXXI)**, **(XXXIV)**, **(XL)** и **(XXXV)** демонстрируют на ЦВА по два пика окисления, что свидетельствует об образовании в данных условиях только одного электрохимически активного продукта, которым скорее всего является сульфоксид. Как и для большинства алкилсульфидов, окисление алифатических тиопроизводных МХК протекает через стадию элиминирования протона из α -метиленовой группы алкила:



При окислении 5-тиопроизводных **(XXXVI)**, **(XXXXIII)**, **(XXVI)**, как и в случае ароматических тиопроизводных МХК, основным процессом по-видимому является фрагментация с разрывом связи C-S.

Препаративное электроокисление соединений (XX), (V), (XIII) и (XIX) привело во всех случаях к сложным смесям продуктов, из которых нами были выделены и идентифицированы лишь преобладающие: при окислении 4-арилтиопроизводного (V) - соответствующий сульфоксид (LVIII), при окислении 5-арилтиопроизводного (XIII) –МХК (I). Разделить смесь продуктов препаративного электроокисления 3-арилтиопроизводного (XX) не удалось, что свидетельствует об отсутствии преобладающего направления превращения первичного катион-радикала этого соединения.



При окислении 3,4-ди(*n*-толилтио)производного МХК (XIX) в качестве основного продукта нами был выделен сульфоксид (LXI), продукт селективного окисления арилтиогруппы в положении 3 лактонного цикла.. Кристаллическая структура соединения (LXI) была охарактеризована методом РСА.

Результаты проведенного электрохимического изучения процессов окисления тиопроизводных МХК позволяют судить о перспективах электрохимического синтеза сульфоксидов фуранонового ряда. Препаративный селективный электросинтез сульфоксидов может быть осуществлен из 4-тиозамещенных производных МХК, тогда как селективное электроокисление 3- и 5-тиозамещенных 2(5*H*)-фуранонов маловероятно.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. В реакциях мукохлорной кислоты и ее тио- и алкоксипроизводных с ароматическими тиолами, 2-меркаптоуксусной кислотой, 2-меркаптоэтанолом и этан-1,2-дитиолом получены новые серосодержащие производные 2(5*H*)-фуранона разных структурных типов. Ряд из них химическими и электрохимическими методами был окислен до соответствующих сульфонов и сульфоксидов. Строение всех 48 новых продуктов доказано методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, в некоторых случаях масс-спектрометрии. Кристаллическая структура 17 соединений охарактеризована методом РСА.
2. Варьирование условий эксперимента в реакциях мукохлорной кислоты с тиофенолами и 2-меркаптоуксусной кислотой позволяет целенаправленно вводить серосодержащий фрагмент в определенные положения гетероцикла: при проведении реакций в водном растворе едкого кали образуются 3-замещенные 2(5*H*)-фураноны, триэтиламин в неводных средах способствует образованию продуктов 4-замещения, а в условиях кислотного катализа выделяются соответствующие 5-замещенные производные мукохлорной кислоты.
3. При взаимодействии 2-меркаптоэтанола с мукохлорной кислотой и ее алкоксипроизводными в условиях основного катализа (триэтиламин или едкий кали) образуются тиоэфиры со свободной гидроксильной группой в боковой цепи. В реакциях этан-1,2-дитиола с 2(5*H*)-фуранонами в различных условиях (основной или кислотный катализ) участвуют обе SH-группы бинуклеофила, и образуются продукты замещения разного структурного типа (мостиковые, конденсированные и спиро-бициклические). Ни в одном из опытов соединения со свободной тиольной группой обнаружены не были.
4. При окислении тиопроизводных мукохлорной кислоты перекисью водорода в ледяной уксусной кислоте с хорошими выходами получены различные по структуре сульфоны фуранонового ряда; при электрохимическом окислении в ацетонитриле удалось получить несколько сульфоксидов.
5. Методами ЦВА, препаративного электролиза и квантово-химических расчетов структуры реагентов, продуктов и возможных интермедиатов охарактеризовано влияние положения и природы серосодержащих заместителей в фураноновом цикле на легкость и направление процессов окисления. Установлено, что сульфоксиды являются основным продуктом электрохимического окисления 4-арилтиопроизводных мукохлорной кислоты при потенциалах первой волны; в случае 3- и 5-замещенных 2(5*H*)-фуранонов преобладающие направления окисления не установлены.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Курбангалиева, А.Р. Синтез новых тио- и селенопроизводных мукохлорной кислоты [Текст] / А.Р. Курбангалиева, А.В. Богданов, Н.Ф. Девятова, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов II Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 5-6 декабря 2001. – С.52.
2. Курбангалиева, А.Р. Синтез новых биологически активных препаратов на основе мукохлорной кислоты [Текст] / А.Р. Курбангалиева, А.В. Богданов, Н.Ф. Девятова, А.И. Мовчан, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов IV Научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Республики Татарстан. – Казань, 11-12 декабря 2001. – С.56.
3. Богданов, А.В. Взаимодействие мукохлорной кислоты с серу- и селенсодержащими нуклеофилами [Текст] / А.В. Богданов, Н.Ф. Девятова // Тезисы докладов Итоговой конференции Республиканского конкурса научных работ среди студентов и аспирантов на соискание премии им. Н.И. Лобачевского. – Казань, 2002. – С.42-43.
4. Devyatova, N. Synthesis and structure of novel thio- and selenoderivatives of 2(5*H*)-furanones [Текст] / N. Devyatova, A. Kurbangalieva, A. Bogdanov, G. Chmutova // Collection of articles of students, postgraduates and professors «Scientific communication through English». – Kazan, 2002. – P.29-31.
5. Девятова, Н.Ф. Реакции мукохлорной кислоты с ароматическими тиолами в кислой среде [Текст] / Н.Ф. Девятова, А.Р. Курбангалиева, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов V Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург, 22-26 апреля 2002. – С.153.
6. Kurbangalieva, A.R. Synthesis and structure of novel thio- and selenoderivatives of 2(5*H*)-furanones [Текст] / A.R. Kurbangalieva, A.V. Bogdanov, N.F. Devyatova, A.I. Movtschan, G.A. Chmutova // Book of abstracts ICCPC-XIII and ISPM-IV. – St.Petersburg, 2002. – L – 94.
7. Kurbangalieva, A.R. Synthesis and structure of novel sulfur- and selenium containing derivatives of mucochloric acid [Текст] / A.R. Kurbangalieva, A.V. Bogdanov, N.F. Devyatova, N.V. Shestakova, G.A. Chmutova // Book of abstracts of Third Youth School-conference on Organic Synthesis «Organic Synthesis in the New Century». – St.Petersburg, 2002. – P. 16-17.
8. Девятова, Н.Ф. Взаимодействие 2(5*H*)-фуранонов с серусодержащими нуклеофилами [Текст] / Н.Ф. Девятова, А.Р. Курбангалиева, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов Республиканской школы студентов и аспирантов «Жить в XXI веке». – Казань, 2002. – С. 19.
9. Девятова, Н.Ф. Экспериментальное и теоретическое исследование реакций мукохлорной кислоты с тиолами и селенолами [Текст] / Н.Ф. Девятова, А.Р. Курбангалиева, А.И. Мовчан, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов III Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 14-15 февраля 2003. – С.33.

10. Девятова, Н.Ф. Реакции мукохлорной кислоты с серу- и селенсодержащими нуклеофилами: экспериментальное и теоретическое изучение [Текст] / Н.Ф. Девятова, А.Р. Курбангалиева, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов IV Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Саратов, 23-25 июня 2003. – С.253.
11. Девятова, Н.Ф. Теоретический анализ реакций мукохлорной кислоты и ее производных с серу- и селенсодержащими нуклеофилами [Текст] / Н.Ф. Девятова, А.Р. Курбангалиева, А.И. Мовчан, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов Итоговой конференции Республиканского конкурса научных работ среди студентов и аспирантов на соискание премии им. Н.И. Лобачевского. – Казань, 2004. – Т.1. – С.33.
12. Девятова, Н.Ф. Экспериментальное и теоретическое изучение реакций мукохлорной кислоты с серусодержащими бинуклеофилами [Текст] / Н.Ф. Девятова, А.Р. Курбангалиева, Г.А. Чмутова // Сборник научных трудов «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». – Саратов, 2004. – С.86-89.
13. Девятова, Н.Ф. Синтез и изучение структуры новых би- и полициклических производных 2(5*H*)-фуранонов [Текст] / Н.Ф. Девятова, А.Р. Курбангалиева, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов V Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 26-27 апреля 2005. – С.34.
14. Девятова, Н.Ф. Синтетические возможности 2(5*H*)-фуранонов на примере реакций с бинуклеофильными реагентами [Текст] / Н.Ф. Девятова, А.Р. Курбангалиева, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Казань, 22-26 июня 2005. – С.271.
15. Курбангалиева, А.Р. Структурное многообразие продуктов взаимодействия мукохлорной кислоты с серусодержащими бинуклеофилами [Текст] / А.Р. Курбангалиева, Н.Ф. Девятова, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста. – Москва, 17-21 октября 2005. – С. 55.
16. Девятова, Н.Ф. Реакции производных 2(5*H*)-фуранонов с серосодержащими бинуклеофильными реагентами [Текст] / Н.Ф. Девятова, Л.З. Латыпова, Л.С. Косолапова, А.Р. Курбангалиева, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов VI Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 28 апреля 2006. – С. 36.
17. Девятова, Н.Ф. Производные 2(5*H*)-фуранона в синтезе сернистых гетероциклов [Текст] / Н.Ф. Девятова, А.Р. Курбангалиева, Л.С. Косолапова, Л.З. Латыпова, Г.А. Чмутова // Сборник тезисов Международной конференции «Органическая химия от Бутлерова и

- Бейльштейна до современности». – Санкт-Петербург, 26-29 июня 2006. – С. 265-266.
18. Косолапова, Л.С. Реакции эфиров и тиоэфиров мукохлорной кислоты с меркаптоуксусной кислотой и 2-меркаптоэтанолом [Текст] / Л.С. Косолапова, Н.Ф. Девятова, А.Р. Курбангалиева, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов VII Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 26-27 апреля 2007. – С. 65.
 19. Латыпова, Л.З. Реакции окисления арилтиопроизводных 2(5*H*)-фуранона [Текст] / Л.З. Латыпова, Н.Ф. Девятова, А.Р. Курбангалиева, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов VII Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 26-27 апреля 2007. – С. 70.
 20. Kurbangalieva, A.R. Synthesis of novel arylthio derivatives of mucochloric acid [Текст] / A.R. Kurbangalieva, N.F. Devyatova, A.V. Bogdanov, E.A. Berdnikov, T.G. Mannafov, D.B. Krivolapov, I.A. Litvinov, G.A. Chmutova // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2007. – V. 182. – № 3. – P. 607 – 630.
 21. Девятова, Н.Ф. Синтез и строение продуктов взаимодействия производных 2(5*H*)-фуранона с серосодержащими моно- и бинуклеофилами [Текст] / Н.Ф. Девятова, Л.С. Косолапова, А.Р. Курбангалиева, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии», посвящённой 100-летию со дня рождения академика Н. Н. Ворожцова. – Новосибирск, 5-9 июня 2007. – С. 191.
 22. Курбангалиева, А.Р. Синтез и строение продуктов тиоэтерификации мукохлорной кислоты, ее эфиров и тиоэфиров [Текст] / А.Р. Курбангалиева, Н.Ф. Девятова, Л.С. Косолапова, Л.З. Латыпова, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Москва, 23-28 сентября 2007. – Т. 1. – С. 194.
 23. Девятова, Н.Ф. Окисление серосодержащих производных 2(5*H*)-фуранона [Текст] / Н.Ф. Девятова, Л.З. Латыпова, А.Р. Курбангалиева, В.В. Янилкин, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии. – Уфа, 26-30 ноября 2007. – С. 40.
 24. Девятова, Н.Ф. 2-Меркаптоэтанол в реакциях с мукохлорной кислотой и ее производными [Текст] / Н.Ф. Девятова, Л.С. Косолапова, А.Р. Курбангалиева, Е.А. Бердников, О.А. Лодочникова, И.А. Литвинов, Г.А. Чмутова // ЖОрХ. – 2008. - Т. 44. (принята к печати).